Lane Medical Library

AUS DER PATHOLOGISCH-ANATOMISCHEN ABTEILUNG
DES STÄDTISCHEN RUDOLF-VIRCHOW-KRANKENHAUSES BERLIN
(ABTEILUNGSDIREKTOR: DR. ERWIN CHRISTELLER).

MILZTUBERKULOSE BEI POLYCYTHAEMIA VERA

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG

DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

VORGELEGT VON

ERNA SACHS
BERLIN

TAG DER PROMOTION: 14. Mai 1929

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1928

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. ~~Grotjahn~~ v. Eicken
Referent: Dr. Erwin Christeller
Korreferent: Geheimrat Prof. Dr. Lubarsch

Sonderdruck aus „Beiträge zur Klinik der Tuberkulose und spezifischen Tuberkulose-Forschung", Bd. 69, Heft 6.

Zweierlei Gründe veranlassen uns, den folgenden Fall, bei dem im Verlauf einer Polycythaemia vera (morbus Vaquez) Milz- und Lebertuberkulose auftraten, zur Kenntnis zu bringen. Einmal ist das gemeinsame Vorkommen zweier an sich seltener Krankheitsbilder bisher in der Literatur in einer relativ so geringen Anzahl von Fällen beschrieben worden, daß derartige Beobachtungen ein rein kasuistisches Interesse beanspruchen dürfen. Auf der anderen Seite aber kann unser Fall als ein Beitrag zu der in der Literatur immer wieder aufgeworfenen Frage angesehen werden, inwieweit zwischen den beiden Erkrankungen überhaupt Beziehungen bestehen, und welche der beiden Affektionen für die Pathogenese der andern von Bedeutung sein könnte.

Der im hiesigen Rudolf Virchow-Krankenhaus klinisch beobachtete und zur Sektion gekommene Fall[1] betrifft einen 58jährigen Mann, dessen Krankengeschichte wir hier folgen lassen.

Wernicke, Wilhelm, 58 Jahre. Seit 5 Jahren bemerkte Patient allmählich zunehmende Dunkelfärbung der Haut und Rötung der Skleren. Sonst keine besondere Beschwerden. Erst seit 1 Jahr starkes Schwächegefühl und Kopfschmerzen, so daß Patient arbeitsunfähig wurde. Öfter Schwindelanfälle, auch psychische Veränderungen, besonders Gedächtnisschwäche. Tag der Aufnahme 30. IV. 1926.

Temperatur 36,2°. Puls 72, Ödeme und Exantheme nicht vorhanden. Die Nasenspitze zeigt bläuliche, scharf abgesetzte Verfärbung. Hände und Füße sind blaurot, ebenso Kinn und Ohren, Lippen cyanotisch. Es besteht geringe Dyspnoe. Die Extremitäten fühlen sich kalt an. Dupuytrensche Contractur der Finger. Auf der ganzen rechten Bauchseite Hämorrhagien, besonders lateral vom Gebiet der Vasa epigastrica supp. et inff., sowie in der rechten Inguinalfalte und um den Nabel. Patient zeigt Empfindlichkeit gegen warmes und kaltes Wasser. Geringe Atrophie der Fingerkuppen. Die Augen zeigen starke blaurote conjunctivale Injektion. Venen des Augenhintergrundes stark gefüllt. *Inneres Ohr:* Das Labyrinth beiderseits kalorisch unerregbar (nach 2 Minuten Kaltspülung). Geringe Verkürzung der Obertöne. *Mundhöhle:* Zunge kräftig, hellrot. Scharf abgesetzte Rötung des weichen Gaumens und der Uvula. Defektes Gebiß. Tonsillen ohne Befund. *Lungen:* Grenzen rechts schlechter verschieblich als links. Über dem rechten Unterlappen 3 Querfinger breite Dämpfung, darüber abgeschwächtes Vesiculäratmen und Stimmfremitus. Keine pathologischen Geräusche. *Herz:* Grenzen nach beiden Seiten verbreitert. Herzspitze abgerundet. Spitzenstoß im 6. Intercostalraum, außerhalb der Medioclavicularlinie, sichtbar und fühlbar; nicht verbreitert, wenig hebend. Keine Verbreiterung oder abnorme Dämpfung des Gefäßbandes.

[1] Der Fall ist von *Lubarsch* in dem Kapitel „Milz bei Erythrämie" (Lubarsch-Henke, Bd. 1, 2. Teil, S. 633) mit Abbildungen in einem größeren Zusammenhange verwendet worden.

Langgezogenes, schnarrendes systolisches Geräusch über der Spitze, geringe systolische Unreinheit über den Basistönen, diese nicht besonders betont. Irregularitas perpetua, keine Extrasystolen. Blutdruck 115:80. Elektrokardiogramm: Vorhofsflattern, fehlende T.-Zacke. *Leib:* Weich, nirgends druckempfindlich, kein Ascites. *Leber:* $1^1/_2$ Querfinger unter dem Rippenbogen palpabel, glatt. *Milz:* Bis unterhalb Nabelhöhe palpabel, Incisura lienalis am Rippenbogen, harte Konsistenz, glatt. Perkutorisch nach oben hoch hinauf reichend. *Zentralnervensystem:* Pupillen links etwas weiter als rechts, reagieren prompt. Hautreflexe nicht auslösbar. Babinski und Oppenheim rechts positiv. Übrige Reflexe positiv, rechts = links. Keine Ataxie, keine Sensibilitätsstörungen. Leichte Hypotonie beider Beine. Keine motorischen Störungen. Romberg deutlich positiv, Gang schwankend und unsicher.

Urin: Albumen positiv, Urobilinogen positiv. Im Sediment einzelne Leukocyten und Erythrocyten. Stuhl: Sanguis negativ. Die Untersuchung des *Blutes* ergab: Rote Blutkörperchen 11000000, Hämoglobin 150%, Färbeindex 0,75. Weiße Blutkörperchen 25000. Im *Blutausstrich:* Jugendformen 1%, stabkernige Leukocyten 8%, segmentkernige Leukocyten 86%, Lymphocyten 5%. Viscosität ++. Blutungszeit normal, Gerinnungszeit 8—9 Minuten (Venenblut). Resistenz der roten Blutkörperchen normal. Wassermannsche Reaktion kann nicht gemacht werden, da sich kein Serum absetzt. Fibrinogen im Blut 64, Blutzucker 0,067%, Spuren von Bilirubin im Serum. Die Untersuchung von 5 ccm trübhämorrhagischen Pleuraexsudat ergibt keine Anhaltspunkte für Tuberkulose, aber Leuko- und Monocytose. Untersuchung der Duodenalsondengalle zeigt stark positiven Urobilinogengehalt, Chromocholoskopie nach 40 Sekunden positiv. Gallensäuren (nach *Hey*) 1/250, Essbach negativ (starke Mucinfällung), bakteriologisch steril, Diastase 160, Trypsin 250, Lipase 0,65. *Blutzuckerkurve* (nach *Brauer*): Nach Belastung mit 50 g Galaktose: nüchtern 0,093, nach $^3/_4$ Stunden 0,123, nach 2 Stunden 0,108. Im weiteren Verlauf kein Fieber. Wiederholte Untersuchungen des Blutes ergeben für rote Blutkörperchen durchschnittlich Werte von 10 Millionen, für Hämoglobin 135%, für Leukocyten 10500. 19. V. Röntgen-Tiefenbestrahlung des rechten Oberschenkels. Am folgenden Tage heftiges Nasenbluten, große Schwäche, leichte Somnolenz, artikulatorische Sprachstörungen, Spasmen im rechten Bein (neuer apoplektischer Insult). Im Blute findet sich eine Zunahme der stabkernigen Leukocyten auf Kosten der Segmentkernigen bei gleichbleibender Lymphopenie, daneben Vermehrung der Myelocyten und vereinzelte Myeloblasten, sonst Blutbefund unverändert. Ein Aderlaß ist wegen der vermehrten Viscosität mit Kanüle nicht möglich. 26. V. Durch Venaesectio werden 80 ccm Blut entleert. Aussehen des Patienten stark verändert. Die Züge sind sehr eingefallen. Das „erythrämische Aussehen" ist hinter dem stark cyanotischen fast ganz zurückgetreten. Patient verfällt zusehends. 27. V. Exitus letalis.

Klinische Diagnose: Polycythaemia vera, Myodegeneratio cordis, Apoplexie.

Sektion (Obduzent Dr. *Hellner*) 28. V. 1926.

Äußeres und *Extremitäten:* Größe 160 cm, Gewicht 48 kg. Mittelgroßer Mann in schlechtem Ernährungszustand. Hautfarbe leicht ikterisch mit einer in das bläuliche spielenden Farbbeimengung. Leichter Ikterus der Skleren, bräunliche Pigmentierung der Gesichtshaut. Ohrmuscheln dunkelblaurot, kräftige Kopfbehaarung, Graufärbung der Schläfenhaare. Totenflecke am Rücken, an den seitlichen Thoraxpartien und am Gesäß. Totenstarre gelöst. Zahlreiche punktförmige Hautblutungen an den unteren Extremitäten und in beiden Ellenbeugen. Keine Trommelschlägelfinger, keine Ödeme. Fünfmarkstückgroßes, verschorftes Decubitalgeschwür am Kreuzbein. Thorax emphysematicus. Keine Zahnfleischblutungen. Bauchdeckenfett nicht meßbar, Muskulatur von dunkelroter Farbe, sehr feucht, von starkem Blutgehalt. Zwerchfellstand links: 5. Rippe, rechts 4. Intercostalraum. *Brusthöhle:* Sanguinolenter Hydrothorax rechts 300 ccm. Perikard frei, ohne Verwachsungen, ohne Flüssigkeit. Graues, ödematöses, spärliches epikardiales Fett. Zahlreiche epikardiale Sehnenflecke. Punktförmige, subepikardiale Blutungen an der Vorder- und Hinterfläche des linken Ventrikels. *Herz:* Gewicht 400 g. In den Ventrikeln flüssiges Blut. Leichte fibröse Verdickung der Mitralklappenschließungsränder. Grauweißes fibröses Knötchen am Schließungsrand des vorderen Mitralsegels. Verdickung und Verwachsung der Sehnenfäden des vorderen Mitralsegels. Leichte Starre der Aortenklappen und geringe Ausweitung der Sinus valsalvae. Keine Auflagerungen auf den Klappen. Gelbe Flecken am vorderen Mitralsegel. Vereinzelte sklerotische Felder oberhalb der Sinus valsalvae. Aortenintima sonst zart.

Vereinzelte grauweiße Schwielen im Myokard des linken Ventrikels. Myokard von rotbrauner Farbe und schlaffer Konsistenz. Ausweitung beider Ventrikel und Abplattung der Trabekel. Kranzgefäße erweitert, geschlängelt, starrwandig. Einlagerung zahlreicher, gelbweißer, derber Herde. Keine Verengerung der Kranzgefäße. *Lungen:* Pleuren beiderseits frei. Lungenränder stark gebläht. Lungenparenchym von tiefdunkelroter Farbe. Starker Blutgehalt. Venöse Hyperämie der Bronchialschleimhaut. Aus den Bronchien des Unterlappens läßt sich Eiter ausdrücken. Bifurkationslymphknoten geschwollen. Zahlreiche, zum Teil verkalkte, körnige weißgraue pfefferkorngroße Herde in einigen Bronchiallymphknoten. Keine Narben oder Knötchen in den Spitzen. Intima der Pulmonalarterien glatt. Paravertebrales, pflaumengroßes, subpleurales Hämatom.

Schilddrüse: Beiderseits $4^1/_2$ cm : $2^1/_2$ cm. Zeichnung gut erkennbar, geringer Kolloidgehalt. *Bauchhöhle:* Sanguinolenter Ascites 400 ccm. *Milz:* Gewicht 700 g. Größe 24 : 15 : 7 cm. Zahlreiche abziehbare Beschläge an der Oberfläche. Ein weißer nekrotischer Keil scheint durch. Auf dem Schnitt: Farbe tiefdunkelrot, sehr derbe Konsistenz. Pulpa nicht abstreifbar, Follikel nicht erkennbar. Disseminierte Knötchenaussaat von kirschkern- bis Hirsekorngröße. Die Knötchen lassen sich mit der Messerspitze leicht herausnehmen. Keilförmig begrenzter Herd am Rand. *Leber:* Durch die grauverdickte Kapsel der Leber schimmern multiple gelbliche Knötchen durch. Gewicht 1750 g. Auf dem Schnitt: Tiefdunkelrote Farbe, sehr starker Blutgehalt. Läppchenzeichnung gut erkennbar. Regellose Durchsetzung der ganzen Leber von zahlreichen gelben Knötchen, von Hirsekorn- bis Kirschgröße. Die größeren Herde setzen sich aus konfluierten kleineren zusammen. *Gallenblase:* Enthält dickflüssige Galle mit zahlreichen kleinkörnigen Konkrementen, Gallenwege frei. *Pankreas:* o. B. *Pfortader:* Frei. *Netz:* Sehr fettarm, bedeckt die Darmschlingen, die frei beweglich sind. Serosagefäße stark gefüllt. *Magen:* Zahlreiche Magenschleimhautblutungen, Venenstauung. *Duodenum:* Gestielter, bohnengroßer Schleimhautpolyp im Duodenum 1 cm oberhalb der Papille. *Darm:* Grünblaufärbung der Dünndarmschleimhaut. Zottenhämosiderosis des Dünndarms. Ausgedehnte hämorrhagische Kolitis. Schleimhaut des Dickdarms von zahlreichen Blutungen übersät. *Nebennieren:* Rinden sehr schmal, von blaßgelber Farbe, starker Blutgehalt des Markes. *Nieren:* Gewicht beider Nieren zusammen 330 g. Größe: 12 : 5 : 3 cm. Rindenmarkgrenze deutlich. Farbe tiefdunkelrot. Nierenbecken frei. Oberfläche durch vereinzelte gröbere breite Narben eingesunken, die zum Teil auf dem Querschnitt keilförmig erscheinen. *Harnblase* und *Beckenorgane:* Frei von Veränderungen. *Knochenmark:* Femur und Humerus von tiefdunkelroter Farbe und weicher Konsistenz, Sternum tiefdunkelrot. Nirgends Knötchen erkennbar. *Kopf* und *Rückenmark:* Flüssiges Blut im Längsblutleiter. Kranzgefäße leer. Vereinzelte lipoide Flecken in den Arteriae basilares. Die Ventrikel enthalten klaren Liquor. Langgestreckter, bohnengroßer, brauner Erweichungsherd in der linken inneren Kapsel. 4—5 erbsengroße Erweichungsherde im Gebiet der rechten Stammganglien. *Lymphatischer Rachenring:* Mittelkräftig. In der linken Tonsille gelber weicher Pfropf.

Ergebnis der *histologischen Untersuchungen. Milz*: Von den normalen Bestandteilen sind die Trabekel, die zum Teil hyalin entarteten Blutgefäße und auch die zentralen Follikelarterien, die aber nur von geringen Resten lymphatischen Follikelgewebes umgeben sind, erhalten. Den überwiegenden Teil der Schnittfläche nimmt die enorm blutüberfüllte rote Pulpa ein. Die roten Blutkörperchen liegen hier sowohl in den erweiterten Venensinus, als auch zwischen ihnen, meist frei. Andererseits sieht man viele von ihnen von den Milzpulpazellen aufgenommen, und diese Erythrophagie nimmt stellenweise so hohe Grade an, daß man Dutzende von Erythrophagen zusammenliegen sieht. Unterbrochen wird die Einheitlichkeit des histologischen Bildes durch die Tuberkel, die in der roten Pulpa vorwiegend perifollikulär liegen; doch sind (auch bei kleinen Tuberkeln) keine Follikelzerstörungen, sondern nur seitliche Kompressionen durch den Tuberkel feststellbar. Die Tuberkel haben die Form rasch wachsenden, schnell verkäsenden Granulationsgewebes. Sie neigen zur Konglomeration und bestehen am Rande vorwiegend aus epitheloiden und lymphoiden Zellen, denen eine Zone des Kernzerfalls (Karyorrhexis) und eine breite verkäste Mittelpartie folgt. Riesenzellen sind nicht zu finden; auch die Färbung auf Tuberkelbacillen nach *Ziehl-Neelsen* verlief negativ. Auffallend ist, daß, wie bereits von *Lubarsch* hervorgehoben wurde, rote Blutkörperchen in Haufen selbst bis zur Mitte der verkästen Partien zu finden sind.

Diese roten Blutkörperchen zeigen keine Zerfallserscheinungen oder passive Phagocytose. Neugebildetes kollagenes Bindegewebe ist weder in der Pulpa, noch in oder um die Tuberkel zu finden. Eisenpigment findet sich überall gleichmäßig verteilt in der Pulpa in mittlerer Menge, nicht in den Trabekeln, nicht in den Gefäßwänden, wohl aber in einzelnen Follikeln besonders reichlich. *Leber:* Das Bild wird beherrscht durch eine ganz ungewöhnliche Blutüberfüllung und Erweiterung der intraacinösen Capillaren. Dadurch ist es nicht leicht, den Bau der Leber noch wiederzuerkennen. Die Leberzellen zwischen den Capillaren sind durch den Druck stark atrophisch. Zur Zentralvene hin sind sie mit gestautem Gallenpigment in zunehmendem Maße beladen, aber auch an der Läppchenperipherie ist Gallenstauung sichtbar. Die Capillaren haben einen durchschnittlichen Durchmesser vom 5—6fachen der Leberzellbalken. Die Kupfferschen Sternzellen sind nicht vermehrt. Normoblasten sind nicht sicher nachweisbar. Das interacinöse Bindegewebe ist nicht vermehrt, aber hier liegen massenhaft über die ganze Leber verstreut miliare und größere konglomerierte Tuberkel, die denen der Milz ähnlich sind, sich aber durch die geringere Ausbreitung der Verkäsung und das Vorherrschen von Epitheloidzellen und auch typischen Langhansschen Riesenzellen von jenen unterscheiden. Das Fehlen bindegewebiger Reaktionen in und an den Tuberkeln entspricht dem Verhalten der tuberkulösen Veränderungen in der Milz. Die Kleinheit der Knötchen und die geringe Verkäsung zeigt, daß sie noch jugendlicher sind als jene in der Milz. Nur in wenigen Tuberkeln findet sich auch hier Austritt von roten Blutkörperchen in verkästes Gebiet; doch ist hier, im Gegensatz zu der Milz, an manchen Stellen im Kern dieses Blutaustrittes ein noch lebendes Capillargefäß, an einer andern Stelle auch ein solches ohne Blutaustritt im verkästen Gebiet zu sehen. Tuberkelbacillen wurden nicht gefunden, Hämosiderinablagerungen in mäßiger Menge. *Knochenmark* (untersucht wurden Humerus und Femur). Überall ist das Mark stark hyperämisch. Die myeloischen Zellen liegen in kleinen Grüppchen zwischen den teils erweiterten Capillaren, teils frei im Markgewebe liegenden roten Blutkörperchen. Nirgends ist Fettmark erkennbar, auch finden sich an keiner Stelle Tuberkel. Unter den myeloischen Zellen wiegen Myeloblasten vor. Daneben findet man einige Eosinophile, aber nur wenig Knochenmarksriesenzellen. Unter den roten Blutkörperchen überwiegen die reifen Formen. Normoblasten sind, soweit eine Schätzung möglich ist, jedenfalls nicht auffallend vermehrt. *Duodenum:* Der Polyp oberhalb der Papille ist ein breitgestieltes, aus Muskelfasern und verzweigten tubulösen, durch die Muscularis weit hindurchdringenden Drüsenschläuchen zusammengesetztes Adenomyom. Das Epithel der Drüsenschläuche ist einschichtig und regelmäßig, nicht anaplastisch. Im Präparat noch enthaltene Streifen von Duodenumschleimhaut zeigen eine ungeheure Hyperämie. Hier liegt das Blut größtenteils in erweiterten Blutgefäßen der Submucosa und Mucosa bis in die Zottenspitzen der Schleimhaut. Auch Muscularis und Subserosa reichlich blutüberfüllt. In der Submucosa auch freie Blutaustritte vorhanden. Kernhaltige rote Blutkörperchen sind weder in den Blutgefäßen noch im ergossenen Blut zu finden. Nirgends Tuberkulose, keine Ulcera. *Hiluslymphknoten:* Vereinzelte verkäste Tuberkel, ein größerer fibröser Knoten. *Nieren:* Starke Bindegewebsvermehrung des Interstitiums. Hyaline Umwandlung einiger Glomeruli, Überfüllung der Blutgefäße. Nirgends Tuberkel. *Schilddrüse:* Unverändert, normaler Kolloidgehalt. *Aorta:* Lipoidablagerungen reichlich in der Intima, gering in der Media. *Nebennieren:* Mittlerer Lipoidgehalt, starke Gefäßfüllung.

Sektionsdiagnose: Polycythaemia rubra megalosplenica, frische disseminierte Milz- und Lebertuberkulose, Herzdilation, Mitralinsuffizienz, Hirnerweichungsherde.

Können wir nun in unserem Falle mit Sicherheit die Diagnose auf eine Polycythaemia vera stellen, oder liegt die Möglichkeit vor, daß es sich um eine symptomatische Polyglobulie handeln könne? Klinisch sprachen für echte Polycythämie neben der Anamnese, dem typischen — anfangs mehr „erythrämischen" als cyanotischen — Aussehen, den Hautblutungen, Augen- und Ohrenveränderungen, vor allem die erhebliche Milzvergrößerung, die beiden apoplektischen Insulte und psychischen Veränderungen, und besonders die Beschaffenheit des Blutes (Polyglobulie, erhöhte Viscosität, relative Lymphopenie bei Vermehrung der Leukocyten). Die bei der Sektion gefundene starke Blutüberfüllung aller Organe, die

in der Milz besonders hohe Grade erreichte, die vermehrte Erythrophagie in der Milz, die Schleimhaut- und Endokardblutungen und die dunkelrote Farbe des Röhrenknochenmarks bestätigten die klinische Diagnose. Der Herzbefund erwies sich sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch als zu geringfügig, um als auslösende Ursache für eine sekundäre Polycythämie in Betracht zu kommen (Verbreiterung nach beiden Seiten, zwar lautes systolisches Geräusch, jedoch Fehlen der Akzentuation des zweiten Pulmonaltones, Arythmia perpetua, Elektrokardiogramm, Myodegeneratio, altes geringes Mitralvitium, sowie fehlende peripherische Stauungen). Die erst bei der Sektion zur Beobachtung gekommene frische Tuberkulose der stark vergrößerten Milz mit gleichzeitiger tuberkulöser Erkrankung der vergrößerten Leber, die klinisch keinerlei Erscheinungen gemacht hatte (nur der Ausfall des Brauerschen Galaktoseversuches sprach für eine Leberschädigung), muß in das Gebiet der recht seltenen „tuberkulösen Splenomegalien" im Sinne *Lubarschs* gerechnet werden.

Das Vorkommen derartiger Tuberkulosen von Organen, die nicht direkt mit der Außenwelt in Berührung stehen, ist durch eine Anzahl von Beobachtungen sichergestellt. Auch über den Infektionsmodus ist man in solchen Fällen zu bestimmten Anschauungen gekommen. In den bereits veröffentlichten ähnlichen Beobachtungen (zum Teil bei *Esser*) ließ sich ein Primärherd fast immer in Form eines verkalkten oder vernarbten Herdes in Lungenspitze oder Hiluslymphknoten feststellen. Auch die in unserem Falle gefundenen, zum Teil bindegewebig ausgeheilten, zum Teil verkästen Herdchen in einigen Bronchiallymphknoten können wohl mit Sicherheit als Ausgangspunkt für die tuberkulöse Infektion von Milz und Leber angesehen werden.

Es wird wohl heute allgemein angenommen, daß für die atypischen Organtuberkulosen in der Mehrzahl der Fälle die hämatogene Entstehung in Frage kommt. Schon *Lefas* dachte wegen der infarktähnlichen Form der tuberkulösen Herde an eine Infektion auf dem Blutwege; *Rennen* glaubte aus dem Befund von Bacillen in den Bluträumen der Milz auf eine hämatogene Verbreitung der Tuberkelbacillen schließen zu können, und *Esser* ersieht die hämatogene Aussaat aus der Lage der tuberkulösen Veränderungen zu den Gefäßquerschnitten. Dieser Weg der Infektion entspricht auch der Ansicht mancher Autoren (*Strehls*, *Heitzmann* u. a.), daß die tuberkulöse Erkrankung der Milz durch den enorm verlangsamten Blutstrom in diesem Organ begünstigt werden kann. *Lubarsch* wendet sich gegen die Annahme einer lymphogenen Aussaat, besonders bei der großknotigen Form der Milztuberkulose (*Tendeloo*, *Collet* und *Gallavardin*) mit der Feststellung, daß dagegen einmal die Lagerung der Herde, zum anderen aber auch der Verlauf der Lymphgefäße spräche, die bisher nur dicht unter der Kapsel und in der Umgebung der Bälkchenarterien und Venen sicher nachgewiesen seien. Auch für andere krankhafte Prozesse in der Milz, z. B. für die Krebsmetastasierung hat man nach neueren Untersuchungen (*Jokohata*) eine hämatogene Entstehung nachweisen können.

Daß die häufig neben einer Milztuberkulose gefundene Lebertuberkulose sekundär von der Milz aus entstehe, wurde schon von den älteren französischen Autoren (*Lefas*, *Rendu-Widal*) als sicher angenommen, da die Veränderungen in der Leber meist frischer als die in der Milz waren, und der Weg der Infektion von

der Milzvene in die Pfortader einleuchtend schien (*Esser*, *Rennen*). Es ist aber nach *Lubarschs* Ansicht keineswegs bewiesen, daß die Leber immer sekundär von der Milz aus ergriffen sein muß, nur weil die Herde in der Leber als frischer angesehen werden. Es kann die Leber ebensogut von dem gleichen Primärherd aus, wenn auch vielleicht später infiziert werden. Eine rückläufige Verschleppung von der Leber aus ist noch in keinem Falle sicher bewiesen.

Da bei der tuberkulösen Splenomegalie bestimmte andere Organe immer wieder, wenn auch in geringerem Maße, tuberkulös erkrankt waren, stellten schon *Collet* und *Gallavardin* einige Typen für diese ungewöhnlichen Kombinationsformen der Infektion auf. *Askanazy* und *Esser* nahmen später diese Einteilung wieder auf und sprachen je nach dem Mitbefallensein der in Betracht kommenden Organe von lienalen, hepatolienalen, hepatolienoglandulären, hepatolienomedullären usw. Typen. Danach würde dann unser Fall zu der relativ häufigen hepatolienalen Form zu rechnen sein.

Warum aber bei Wiederaufflackern einer bisher im Körper latent gebliebenen, scheinbar abgeheilten Primärtuberkulose in den vorliegenden Fällen gerade Milz und Leber zuerst und vorwiegend befallen wurden, ließ sich auf Grund der bisher gemachten Beobachtungen nicht erklären, da Erkrankungen, die zu einer vorwiegenden Schädigung der Milz bzw. der Leber geführt haben könnten, in den bisher beschriebenen Fällen nicht vorausgegangen waren. In einer gewissen Anzahl von Beobachtungen fand sich zwar nun nicht eine ausgesprochene isolierte Milzkrankheit, jedoch eine Allgemeinerkrankung, die Polycythaemia vera, bei der Milzveränderungen fast regelmäßig auftreten. Diese bei der Durchsicht der Literatur gefundenen Fälle, denen sich unser Fall als in diese Gruppe gehörig anschließt, können vielleicht bei näherer Betrachtung als Beitrag zur Frage der Entstehung der Milztuberkulose angesehen werden.

Wir lassen eine kurze Beschreibung der in Betracht kommenden Fälle folgen, die nur das für unsere Fragestellung Wesentliche enthält. Die von einem Teil der Autoren hierher gerechneten Fälle von *Scharold* und *Collet* und *Gallavardin*, bei denen Milztuberkulose ohne hämatologische Untersuchung vorlag, und die Annahme einer gleichzeitig bestehenden Polycythämie nur auf Vorhandensein cyanotischer Gesichtsfarbe, Nasenbluten und Dunkelfärbung des Blutes beruhte, sowie den Fall von *Cominotti*, bei dem Polycythämie mit bindegewebig verändertem Milztumor, aber keine histologisch nachgewiesene Tuberkulose vorlag, werden wir als nicht sicher ausschließen.

1. Fall von *Rendu-Widal* (1899): 39jähriger Mann erkrankt vor 8 Jahren mit Beschwerden im linken Hypochondrium; es wird großer bis zur Spina iliaca reichender Tumor festgestellt. Keine Erscheinungen von Herz und Leber, Schwindelgefühl, rotes Gesicht. 6200000 rote Blutkörperchen, 6000 weiße Blutkörperchen. Temperatur bei der Aufnahme 39,1°. Cyanose im Gesicht und an den Extremitäten, an Nasenspitze, Ohrläppchen und Lippen. Warme Extremitäten. Rote Blutkörperchen 5950000, weiße Blutkörperchen 4500, keine Normoblasten, keine Veränderungen im weißen Blutbild, Leber vergrößert. *Sektion:* Der Milztumor füllt fast die ganze linke Bauchhälfte aus, ist mit der Umgebung verwachsen. Kapsel verdickt. Gewicht 3780 g, Größe 30:18. Harte Konsistenz. Auf der Oberfläche linsenförmige Vorsprünge. Auf dem Schnitt disseminierte käsige unregelmäßig begrenzte Herde in allen Größen. An manchen Stellen ist das Milzgewebe fibrös umgewandelt. *Mikroskopisch:* Kaum normales Milzgewebe, wenig Malpighische Körperchen noch vorhanden. Die Herde teils ganz aus nekrotischen Massen bestehend, teils zentral verkäst mit Epitheloid-

und Riesenzellen in der Peripherie, daneben Epitheloidzellentuberkel mit Riesenzellen. In der fibrös umgewandelten Pulpa reichlich rote Blutkörperchen und Blutpigment. Keine Tuberkelbacillen gefunden. Leber vergrößert, verfettet, mikroskopsch einzelne Tuberkel, keine Verkäsung. Vereinzelte tuberkulöse Granulationen in Mesenteriallymphknoten, Pankreas und Nieren und frische tuberkulöse Aussaat im linken Lungenunterlappen. Bronchopneumonie beider Lungenunterlappen. Alte tuberkulöse Narben in beiden Lungenspitzen. Knochenmark rot und hyperämisch enthält Normoblasten.

2. Fall von *Moutard-Martin* und *Lefas* (1899). 49jährige Frau, Mutter an Tuberkulose gestorben, seit einem Jahr Schmerzen im linken Hypochondrium, bemerkte rasch wachsenden Tumor. Keine Cyanose. Leber ebenfalls vergrößert. Temperatur zwischen 37,8 und 40°. Rote Blutkörperchen 8200000, weiße Blutkörperchen 31400. Herz und Lungen ohne Befund. *Sektion:* Milz bis ins kleine Becken herabhängend, mit der Umgebung verwachsen, Gewicht 1750 g, Größe 32:14:17. Kapsel verdickt, auf dem Schnitt große verkäste, zum Teil zentral erweichte Knoten, starke Blutüberfüllung mit Blutungen und Pigmentablagerungen, keine Follikel erkennbar, an ihrer Stelle tuberkulöses Gewebe, alle Grade der Verkäsung zeigend. Riesenzellen selten. Stellenweise amyloide Degeneration. Muskatnußleber mit starker Blutüberfüllung und Pigmentablagerung. *Mikroskopisch:* Tuberkel mit vereinzelten Riesenzellen, verkäsende Tuberkel in den Netzlymphknoten. In der rechten Lunge mehrere fibrös kalkige Herdchen. In den übrigen Organen starke Blutüberfüllung, Tuberkelbacillen nicht gefunden.

3. Fall von *Strehl* (1909). 64jährige Frau bemerkt vor einem Jahr sich vergrößernden Tumor im linken Hypochondrium, Ohnmachtsanfälle, Schwindelgefühl. Blaurot verfärbte Hautdecken, rote Blutkörperchen 6500000, Hämoglobin 120%, Leukocyten 12000. Splenektomie, danach Erythrocyten 7200000, Leukocyten 27000. Hämoglobin 115%. *Sektion:* Im linken Oberlappen bohnengroßer verkalkter Herd. *Milz:* Blaurot, Gewicht 1000 g. Größe 24:15:10. Kapsel verdickt, feste Konsistenz, Follikelzeichnung undeutlich. Auf dem Schnitt zahlreiche größere und kleinere Herdchen zum Teil zentral verkäst. Ein apfelgroßer keilförmiger zentral breiig verkäster Herd. *Mikroskopisch:* Epitheloidzellentuberkel mit zahlreichen Riesenzellen an der Peripherie der verkästen Herde. Bacillen nicht gefunden. Kaum normales Milzgewebe, Follikel fast ganz verschwunden. Hämosiderinablagerungen in alten Blutungsherden und frische Blutungen in der Umgebung der größeren Konglomerattuberkel. In den übrigen Organen keine Tuberkulose.

4. Fall von *Jedwabnik* (1913). 49jähriger Mann soll seit dem 12. Lebensjahr rot im Gesicht ausgesehen haben. 6 Monate vor dem Tode apoplektischer Insult. Gesicht, besonders Ohren, Lippen, Nasenspitze, dunkelrot cyanotisch, desgleichen die Endphalangen der Finger. Conjunctivae bulbi beiderseits gerötet. Sichtbare Schleimhäute tiefrot. Milz 3 Querfinger unterhalb des linken Rippenbogens palpabel. Leber etwas vergrößert. Rote Blutkörperchen 20000000, weiße Blutkörperchen 5000. Hämoglobin 170%. Das Blut gerinnt schnell, setzt wenig Serum ab. Nach Sauerstoffeinatmung Erythrocytenzahlen von 14000000, 8000000 und 5500000. Tod nach erneutem apoplektischen Insult. *Sektion:* Blutung in den rechten Seitenventrikel durchgebrochen. In den harten haselnußgroßen Hilusdrüsen mikroskopisch vereinzelte Tuberkel. *Milz:* Größe 22:14:10. Auf der Oberfläche zahlreiche hirsekorn- bis erbsengroße zum Teil konfluierende, wenig erhabene Knötchen, auf der Schnittfläche zahlreiche unregelmäßig begrenzte grauweise Herde von Hirsekorn- bis Talergröße, zum Teil keilförmig. Mikroskopisch typische Tuberkel mit Epitheloid-, Lymphoid- und Riesenzellen. Ausgedehnte Partien verkäst. Fast nirgends Follikel wahrnehmbar. Starke Bindegewebswucherung. Auf der Ober- und Schnittfläche der vergrößerten Leber reich ich miliare graue Herdchen, massenhaft Riesenzellen enthaltend, und ausgedehnte käsige Partien. Knochenmark hyperämisch. In der Wand der Gallenblase vereinzelte käsig zerfallende Tuberkel.

5. Fall von *Douglas* und *Eisenbrey* (1914). 39jähriger Mann, litt als Kind häufig an Nasenbluten. 10 Jahre vor dem Tode Pneumonie und Pleuritis. Die 7 Jahre lang beobachtete Polycythämie beginnt mit anfallsweiser Rötung des Gesichts und Schwindelanfällen, intensiver Rötung der Schleimhäute. Nach 3 Jahren Milz eben palpabel, äußerste Blutfülle von Gesicht und Schleimhäuten. Gefäße des Augenhintergrundes stark gefüllt. Herz ohne Befund. Im weiteren Verlauf Gedächtnisstörungen, Blutung. Rote Blutkörperchen 6500000, Hämoglobin 92%, weiße Blutkörperchen 41000, relative Lymphopenie. Zeitweise Wohl-

befinden, dann Verschlimmerung mit Temperaturanstieg, 8800000 rote Blutkörperchen, 80000 weiße Blutkörperchen, Hämoglobin 120%. Milz 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens palpabel, schmerzhaft. Splenektomie. 8 Tage später rote Blutkörperchen 7600000, Hämoglobin 120%. Exitus. *Sektion:* Tuberkelaussaat auf dem Peritoneum der Milzgegend. Starke Blutfülle und parenchymatöse Degeneration der vergrößerten Leber mit zahlreichen kleinen Blutungen und reichlich weißgrauen Tuberkeln, zum Teil mit beginnender Verkäsung. Hyperämie beider Lungen. Frische zum Teil verkäsende Tuberkulose des rechten Oberlappens und der Bronchiallymphknoten. *Milz:* Gewicht 1350 g, Größe 22:14:9. Die verdickte Kapsel ist mit der Umgebung verwachsen. Großer anämischer Infarkt. Unzählige gelbliche Herdchen auf Ober- und Schnittfläche, mikroskopisch aus nekrotischem Gewebe bestehend, umgeben von Epitheloid- und Langhansschen Riesenzellen. Starke Vermehrung des Milzbindegewebes. Überall Hämosiderinablagerung. Keine Tuberkelbacillen gefunden. Im dunkelroten hyperplastischen Femurmark zahlreiche Normoblasten.

6. Fall von *Lederer* (1922). 49jähriger Mann klagt seit 2 Monaten über Druckgefühl im linken Hypochondrium. Temperatur bis über 39°. Sichtbare Schleimhäute auffallend dunkelrot, Cyanose der Nase, Finger und Zehen, derber bis unter Nabelhöhe reichender Milztumor, Leber ebenfalls stark vergrößert. Erythrocytenwerte zwischen 7870000 und 9720000, Hämoglobin 100% und 140%, Leukocyten 6600 und 2840. Vereinzelte Normoblasten. Temperatur bis 38,5°. Hämorrhagien an den Streckseiten der unteren Extremitäten. *Sektion. Milz:* Größe 24:13:6. Kapsel verdickt, stecknadelkopf- bis linsengroße, teils runde, teils unregelmäßig begrenzte Herde auf Ober- und Schnittfläche. Histologisches Bild abweichend von der Norm. Vorwiegend Nekrobiosen ohne spezifischen Charakter. In der Nähe derselben knötchenartige Bildungen mit massenhaft Bacillen, inden Nekrosen selbst keine Bacillen. Im erhaltenen Milzgewebe nur wenige auffallend kleine Follikel. Reichlich Hämosiderinablagerung. Diagnose: *Geflügeltuberkulose.* In der verfetteten Leber typische Epitheloidzellentuberkel mit Langhansschen Riesenzellen. Hämosiderin in den Kupfferschen Sternzellen. In den Riesen- und Epitheloidzellen spärlich Tuberkelbacillen. In Lungen und Nieren ähnliche Herde wie in der Milz. Im Sternum mäßig reichliches dunkelrotes Knochenmark. Im Femur reichlich braunrotes, ziemlich festes Markgewebe.

7. Fall von *Rennen* (1922). 67jähriger Mann, nur 24 Stunden in Beobachtung. Seit etwa $^3/_4$ Jahren auffallend hochroten Kopf. Blutete schon in früheren Jahren bei geringfügigen Verletzungen heftig; in den letzten Tagen fast unstillbare Blutungen aus Nase und Zahnfleisch. Befund bei der Aufnahme: Hochrote Färbung des ganzen Gesichtes und des Halses mit leichter Cyanose der Ohren, Conjunctiven stark gerötet, sichtbare Schleimhäute dunkelrot. Herz ohne Befund. Über den Lungen diffuse Rasselgeräusche, die Milz überragt handbreit den Rippenbogen. Temperatur 38,5°. Rote Blutkörperchen 8600000, Hämoglobin 130%, Leukocyten 13400. Relative Lymphopenie. *Sektion:* Zahlreiche punktförmige Hämorrhagien auf der Haut von Schulter und Brust. Enormer Blutreichtum aller Organe. *Milz:* Stark vergrößert, Gewicht 1900 g, Kapsel verdickt, auf dem Durchschnitt zahlreiche gelblichweiße Knötchen von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße, teilweise verkäst. Mikroskopisch: reichlich Verkäsung, noch mehr aber Nekrosen mit Kernzerfall in allen Stadien, massenhaft Tuberkelbacillen enthaltend, die sich auch in den bluthaltigen Räumen feststellen lassen. Milzgewebe völlig durch rote Blutkörperchen verdrängt, keine Follikel mehr erkennbar. Die ganze Leber von nur mikroskopisch sichtbaren Nekrosen durchsetzt, die massenhaft Tuberkelbacillen enthalten. In Lungen und Nieren ganz vereinzelte nekrotische Herde mit massenhaft Bacillen. Femurmark hochrot mit zahlreichen Normoblasten und vereinzelten Nekrosen mit zahlreichen Bacillen. In einem Lungenlymphknoten histologisch Tuberkulose mit Riesenzellen, ganz vereinzelte Bacillen, daneben Narbengewebe; in der Nähe des Lungenhilus Bindegewebsnarbe. Diagnose: *Sepsis tuberculosa acutissima.*

Bei der gemeinsamen Betrachtung der Fälle können wir zunächst feststellen, daß außer in *Strehls* Fall, wo sich die Tuberkulose auf die Milz allein beschränkte, jedesmal Milz und Leber vorwiegend, aber nicht ausschließlich befallen waren, im Gegensatz zu unserem Fall, wo in den übrigen Organen, abgesehen von dem Primärherd, keinerlei Tuberkulose feststellbar war. In den übrigen Fällen sind

Nieren und Lungen je 3mal, peritoneale Lymphknoten 2mal, Knochenmark, Bronchiallymphknoten, Pankreas, Gallenblasenwand und Peritoneum je 1mal ergriffen. Die tuberkulösen Veränderungen dieser Organe sind meist geringfügig und imponieren als frischeste Metastasen, die von Milz und Leber aus terminal entstanden sind. Wir haben es also in allen diesen Fällen mit der von *Esser* unter die atypischen Tuberkulosen gerechneten Formen der Infektion zu tun. Da die tuberkulöse Milz gewöhnlich starke Vergrößerung zeigt, können wir die Fälle in die Gruppe der tuberkulösen Splenomegalien (*Lubarsch*) einreihen. Ein Primärherd, von dem aus das Zustandekommen der Infektion angenommen werden muß, konnten in allen Fällen außer denen von *Douglas* und *Eisenbrey* und *Lederer* in Form von zum Teil schon völlig vernarbten und verkalkten Herden nachgewiesen werden. Im Falle von *Douglas* und *Eisenbrey* ist eine 10 Jahre vor dem Tode durchgemachte Pneumonie und Pleuritis evtl. in diesem Sinne zu verwerten. In *Lederers* Fall lag höchstwahrscheinlich Geflügeltuberkulose vor, über deren Infektionsweg beim Menschen nichts Sicheres bekannt ist. Es gelang auch nur in diesem und *Rennens* Fall, der ebenfalls eine besonders virulente Krankheitsform der Tuberkulose, die Sepsis tuberculosa acutissima, zeigte, Bacillen in Milz und Leber nachzuweisen. Bei den übrigen Fällen wurde entweder der Nachweis nicht gemacht, oder es konnten keine Bacillen gefunden werden. Diese Tatsache stimmt mit den Mitteilungen vieler Autoren überein, die betonen, daß bei dieser Art der Milztuberkulose der Bacillennachweis häufig nicht möglich ist (*Askanazy*, *Hirschfeld*, *Bayer*), im Gegensatz zur „sekundären" Milztuberkulose, wo reichlich Bacillen nachzuweisen sind (*Lefas*). Der Tierversuch wurde nur bei *Rennen* gemacht und hatte hier den Tod des geimpften Meerschweinchens bereits nach 4 Tagen zur Folge. Hämosiderinablagerungen in Milz und Leber fanden sich 2mal reichlich, 3mal in mittlerer Menge, bei *Jedwabnik* überhaupt nicht. Diese verschiedenen Befunde von Eisenpigmentablagerungen, die in der ganzen Literatur über Polycythämie je nach dem stärker, geringer oder gar nicht beschrieben werden, haben noch keine endgültige Erklärung gefunden. Das Alter der Patienten liegt zwischen 4. und 6. Dezennium, einer Zeit, in die auch die Polycythämie gewöhnlich zu fallen pflegt. Die vergrößerte Milz zeigt tuberkulöse Veränderung jeder Art und Größe, wie ja auch bei Milztuberkulose überhaupt jede bekannte Art von Tuberkeln vorkommen kann (*Lubarsch*). Gewöhnlich werden auch einzelne anämische Infarkte und perisplenitische Verdickungen gefunden. Die Milzfollikel sind meist atrophisch und kaum erkennbar, die Pulpa stark blutüberfüllt, zum Teil bindegewebig verändert, normales Milzgewebe oft kaum vorhanden. In der Leber finden sich entweder mehr oder weniger zahlreiche miliare Tuberkel mit beginnender Verkäsung oder die gleichen tuberkulösen Veränderungen wie in der betreffenden Milz, nur frischer, und daneben häufig Verfettung und parenchymatöse Degeneration.

Die Frage, ob es sich in allen Fällen um eine Polycythaemia vera im Sinne eines Morbus Vaquez handelt, kann für die Fälle der älteren Literatur darum nur schwer beantwortet werden, weil es sich um Veröffentlichungen aus einer Zeit handelt, in der das Krankheitsbild gerade kurz vorher zum erstenmal von *Vaquez* beschrieben worden war. Symptome, die von moderneren Autoren und durch neuere Untersuchungsmethoden als zum Bilde des Morbus Vaquez gehörig erkannt wurden, fanden daher in den Mitteilungen älterer Autoren noch gar keine

Erwähnung. Da aber Grundlagen einer sekundären Polycythämie, also hauptsächlich chronische Herz- und Lungenleiden, Infektionskrankheiten oder Vergiftungen, überhaupt Zustände, die zur Bluteindickung oder zu Sauerstoffmangel der Gewebe führen konnten, nicht vorlagen, ergeben sich ebenso wie für die übrigen Fälle keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme einer symptomatischen Polycythämie. Der Ansicht, daß es sich in den Fällen mit großen tuberkulösen Milztumoren immer um symptomatische Polyglobulien handele (*Naegeli*, *Morawitz*, *Sotti*), können wir daher kaum beistimmen, zumal sie sich mit anderen, besonders der unserigen Beobachtung, wie noch gezeigt werden soll, nicht vereinigen läßt. Auch die Anschauung, daß Erythrocytenwerte um 6 Millionen herum gewöhnlich Ausdruck einer symptomatischen Polyglobulie seien (*Naegeli*), findet in den dafür in Betracht kommenden Fällen von *Rendu-Widal* und *Strehl* sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch keine Stütze. In diesen Fällen sprechen der seit längerer Zeit bei *Rendu-Widal* sogar seit 8 Jahren beobachtete Milztumor, die Schwindelanfälle, die Röte des Gesichtes und der Hautdecken, die Cyanose von Nasenspitze, Lippen, Ohrläppchen und Extremitäten, sowie die bei *Rendu-Widal* gefundene typische Knochenmarkshyperplasie und die Blutfülle der Organe für idiopathische Polycythämie. Auch in dem Falle von *Montard-Martin* und *Lefas*, wo klinische Angaben für Morbus Vaquez fehlen, sprechen die bei der Sektion gefundene starke Blutüberfüllung aller Organe, die Erythrocytenzahlen von 8200000 und das Fehlen aller Stauungen oder sonstiger schwerer Erkrankungen mehr für die echte Erythrämie. In den übrigen Fällen sind sowohl Anamnese, als auch klinischer und pathologisch-anatomischer Befund, neben den recht erheblichen Werten für rote Blutkörperchen und Hämoglobin, sowie Fehlen jeglicher als Ursache für sekundäre Polycythämie in Betracht kommender Veränderungen als beweisend für das Vorliegen einer Erythrämie anzusehen. Die in 3 Fällen ausgesprochene relative Lymphopenie bei starker Vermehrung der Leukocyten gehört ebenfalls zum Bilde der Polycythaemia vera. Wir können also wohl auf Grund dieser Überlegungen für die hier zusammengestellten (einschließlich unseres Falles) 8 Fälle das gleichzeitige Bestehen einer Polycythaemia vera und einer Tuberkulose von Milz und Leber als erwiesen ansehen.

Da dieses in der Folgezeit so außerordentlich selten beobachtete Zusammentreffen gerade unter den ersten als Morbus Vaquez beschriebenen Fällen festgestellt werden konnte, lag für die älteren Autoren die Frage eines Kausalzusammenhanges nahe. Später, wo zahlreiche Mitteilungen und Veröffentlichungen einerseits über Erythrämie ohne Milztuberkulose gemacht wurden, andererseits Fälle von Milz- und Lebertuberkulose ohne erythrämische Veränderungen beschrieben wurden, stellte die Mehrzahl der Autoren das Zusammentreffen beider Affektionen als ein mehr zufälliges hin und lehnte jeglichen Zusammenhang ab. Trotzdem wurde die Tatsache, daß in den älteren Fällen eine ganz besonders großartige tuberkulöse Veränderung von Milz und Leber beschrieben werden konnte, immer wieder zur Begründung für verschiedene Theorien für die Pathogenese des Morbus Vaquez herangezogen. Die in vielen Sektionsberichten von Polycythaemia vera genauer geschilderte Milz, deren Follikel atrophisch oder überhaupt nicht mehr erkennbar, und deren Pulpa blutüberfüllt, oft auch derb und bindegewebig verändert waren, mußte als mehr oder weniger stark geschädigt bezeichnet werden.

Eine Dysfunktion des an dem Krankheitsbilde offenbar stark beteiligten Organs wurde sowohl für verminderten Blutabbau wie für Hyperfunktion des hämatopoetischen Gewebes in Anspruch genommen. Da die Tatsache, daß in der Milz physiologisch eine Zerstörung der roten Blutkörperchen stattfindet, lange bekannt war, wurde die Milz von den Autoren, die das Wesen der erythrämischen Erkrankung in einer verminderten Zerstörung der roten Blutkörperchen sehen wollten, für die Pathogenese des Morbus Vaquez häufig verantwortlich gemacht und in diesem Zusammenhang eine Tuberkulose der Milz — als Grundlage ihrer Schädigung — für die Entstehung der Erythrämie in Betracht gezogen (*Dietel* und *Fritz*, *Preiss* u. a.). Da auch die Leber funktionell an dem Untergang der roten Blutkörperchen beteiligt ist, mußte eine Erkrankung beider Organe ganz besonders von Bedeutung sein. *Zadek* will noch in neuerer Zeit das Problem des Morbus Vaquez auf das hepatolienale System konzentrieren und denkt wie *Naegeli* an eine Störung in der physiologischen Regulation der Erythropoese. Es ist aber in diesem Zusammenhange bemerkenswert, daß *Widal*, der Autor der ersten mitgeteilten Beobachtung dieser Art, die von *Vaillard* angenommene ursächliche Bedeutung der Milztuberkulose für die Hyperglobulie zurückwies. Auch der Umstand, daß bei allen übrigen Milzerkrankungen auch bei allen Fällen von Milz- bzw. Milz- und Lebertuberkulose keine Polyglobulie gefunden wurde, und in vielen Fällen von Polyglobulie die Milz anscheinend unverändert war, ließ die Annahme einer ursächlichen Bedeutung der Milztuberkulose für Morbus Vaquez wenig glaubhaft erscheinen. Ebenso die von *Hirschfeld* auf Grund der immerhin auffälligen Tatsache, daß die beiden seltenen Krankheitsbilder öfter kombiniert gefunden wurden, versuchte Erklärung: der Ausfall eines Milzhormons, das regulierend bzw. hemmend auf die Knochenmarksfunktion einwirke, sei durch die tuberkulöse Veränderung des Organs verursacht worden, wurde von demselben Autor mit der Begründung verworfen, daß bei allen übrigen Milzerkrankungen eine solche Hyperfunktion des Knochenmarks nicht eintrete. Eine 3. Erklärung stützte sich auf die Beobachtungen, die häufig über das Zusammentreffen von Hyperglobulie und Tuberkulose überhaupt gemacht worden sind. Den Untersuchungen von *Franke* u. a., die durch kleine Tuberkulindosen bei Tieren ein dem Bild des Morbus Vaquez beim Menschen Ähnliches erzeugen konnten, sowie den Beobachtungen von *Mircoli*, *Terchetti* u. a., die bei Phthisikern eine oft bedeutende Vermehrung der Erythrocytenzahlen fanden, folgten Mitteilungen zahlreicher Autoren (*Naegeli*, *Zadek*, *v. Noorden*, *Gaisböck*, *Bernard*, *Hegeler*), die diese Befunde bestätigen. Teilweise wurde die Polyglobulie durch Einwirkung der Tuberkelbacillentoxine auf die blutbildenden Organe erklärt (*Lederer*). *Hegeler* glaubte in seinem Fall von Miliartuberkulose, bei dem kurz vor dem Tode plötzlich 6300000 rote Blutkörperchen und 110% Hämoglobin gefunden wurde, an eine Polyglobulie durch Bluteindickung. In den übrigen Fällen wird eine sekundäre Polyglobulie in der Art der bei anderen Infektionskrankheiten angenommen. *Senator* glaubt an eine Reizung der blutbildenden Organe durch eine durch Tuberkulosetoxine hervorgerufene Hämolyse und erklärt das relativ häufigere Auftreten von Polyglobulie bei Milztuberkulose als bei anderen Tuberkulosen durch den histologischen Bau und den großen Blutreichtum der Milz, welche schnellen und reichlichen Übergang der Bacillen und ihrer Toxine in die Blutbahn begünstigen sollen. Zugleich betont *Sena-*

tor aber auch, daß unzweifelhaft Fälle vorkommen, in denen eine Milztuberkulose *nachträglich* zu einer Polycythämie hinzutritt, z. B. bei schon mit alter Tuberkulose behafteten Individuen, bei denen dann durch Hyperämie aller Organe begünstigt eine allgemeine Tuberkulose sich ausbilde.

In dieser Bemerkung finden wir nun zum erstenmal einen Hinweis auf die zeitlichen Beziehungen beider Erkrankungen zueinander. Da wir in vorliegender Arbeit das Verhältnis der beiden gemeinsam gefundenen Symptomenbilder möglichst im Sinne von Ursache und Wirkung bewerten wollen, müssen wir natürlich zunächst unbedingt feststellen, welches von beiden Krankheitsbildern überhaupt als erstes in die Erscheinung tritt.

Daß die Polycythaemia vera meist außerordentlich chronisch verläuft, und die ersten Anzeichen für die Erkrankung manchmal bis in die Kindheit des Patienten zurückreichen, wird bei der Beschreibung der einschlägigen Fälle überwiegend hervorgehoben. Aber auch für die tuberkulöse Splenomegalie wird meist ein langsamer Verlauf angegeben, den *Lubarsch* durch einen in solchen Fällen von ihm nachgewiesenen geringen Virulenzgrad der Bacillen erklärt. Der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns ist hier besonders schwer zu beurteilen, da die sehr häufig chronisch ablaufenden Milztuberkulosen klinisch oft lange Zeit keine Erscheinungen machen und meist erst überhaupt bei der Sektion festgestellt werden können. Da bei der Polycythaemia megalosplenica (Vaquez) immer ein Milztumor beschrieben wird, kann das Auftreten eines solchen natürlich nicht eindeutig für eine Milztuberkulose verwertet werden. Auch das Fehlen eines Milztumors würde Tuberkulose der Milz nicht sicher ausschließen (*Lubarsch*). Die gerade bei Polycythaemia vera zur Feststellung einer Milztuberkulose empfohlene Tuberkulinprobe (*Böttner, Bayer, Matthes, Preiss, Rosengart, Rosenow* u. a.) wurde in unseren Fällen nicht gemacht, da ja klinisch gar nicht der Verdacht auf tuberkulöse Milzerkrankung vorlag. Das Alter der gefundenen tuberkulösen Herde läßt durchaus nicht immer Schlüsse auf die Dauer ihres Bestehens zu, jedoch kann man im Falle von *Rendu-Widal*, der seinen Patienten 8 Jahre lang beobachtete, und erst bei der Sektion eine, wenn auch sehr ausgedehnte, aber doch keineswegs vernarbte oder verkalkte Tuberkulose von Milz und Leber feststellen konnte, diese nicht als seit Beginn der Polycythämie vorhanden ansehen. In 3 von unseren Fällen lassen sich aus dem anamnestischen Angaben keinerlei Schlüsse auf die zeitliche Aufeinanderfolge beider Erkrankungen ziehen. In *Jedwabniks* Fall aber wurden Zeichen für Polycythämie schon seit der Kindheit angegeben, während sich für die Milztuberkulose zu Lebzeiten des Patienten keinerlei Anhaltspunkte ergaben. In 2 weiteren Fällen legen die Autoren sogar auf die Feststellung ausdrücklichen Wert, daß die Erythrämie vor dem Auftreten von Erscheinungen seitens der Milz bzw. dem für Tuberkulose sprechenden Temperaturanstieg bestanden habe. Einmal betonen *Douglas* und *Eisenbrey*, daß bei ihrem 8 Jahre lang beobachteten Patienten erst 3 Jahre nach den ersten Anzeichen der Polycythämie Beschwerden und Vergrößerung von seiten der Milz festgestellt werden konnten, und weder Herz- noch Lungenbefund jemals für tuberkulöse Erkrankungen sprachen. (Nach dem oben Gesagten spricht auch hier nicht das zeitlich spätere Auftreten von Milzerscheinungen, sondern das jahrelange Bestehen der Polycythämie ohne entsprechend alte Herde in Milz und Leber für das frühere Vor-

handensein der Polycythämie.) Auch *Rennen*, bei dessen Fall die akute tuberkulöse Sepsis in wenigen Tagen zum Tode führte, hat anamnestisch eine mindestens schon $^3/_4$ Jahre lang bestehende Polycythaemia vera feststellen können. Die diesen beiden Fällen zugrunde liegende Annahme, daß die Milztuberkulose bei Polycythämie als sekundär entstanden zu denken ist, wird nun durch die bei unserem Fall gefundenen Verhältnisse bis zu einem Grade wahrscheinlich gemacht, wie es auf Grund der älteren Beobachtungen noch nicht möglich war. Denn bei unserem seit 5 Jahren an Morbus Vaquez leidenden Patienten, bei dem klinisch ebenfalls keinerlei Anzeichen für Milztuberkulose gefunden worden waren, förderte erst die Sektion einen tuberkulösen Prozeß in Milz und Leber zutage, der pathologisch-anatomisch als ganz frische Affektion gedeutet werden konnte: In den tuberkulösen Veränderungen ist, wie oben erwähnt, überall noch Kernzerfall nachweisbar; neugebildetes kollagenes Bindegewebe ist nicht vorhanden, die zahlreichen roten Blutkörperchen in den verkäsenden Partien, auf deren Vorkommen im Miliartuberkel schon *Orth* und *Lubarsch* aufmerksam machten, finden sich, wie *Heitzmann* nachgewiesen hat, nur in ganz frischen Herden, denn sie verschwinden bei zunehmender Verkäsung.

Mit diesem Befund läßt sich die Ansicht der Autoren, daß die Milztuberkulose irgendeinen für die Pathogenese des Morbus Vaquez wichtigen Faktor darstelle, kaum vereinen. Die Tatsache des zeitlich späteren Auftretens der Milztuberkulose, die auch durch die in 4 der Fälle gemachten anamnestischen Angaben bestätigt wird, könnte eher im Sinne eines Beitrages zur Pathogenese der Milz- und Lebertuberkulose verwendet werden. Tatsächlich betrachten *Rennen* sowie *Douglas* und *Eisenbrey* die Milz in ihren Fällen als „Locus minoris resistentiae" und versuchen so die immerhin erstaunliche Tatsache zu erklären, daß gerade die Milz von dem Primärherd aus zuerst und am stärksten befallen wird. Daß die Milz bei Morbus Vaquez Sitz einer schweren Schädigung und durch die vermehrte Zerstörung von roten Blutkörperchen funktionell überlastet ist, wurde wiederholt hervorgehoben (*Sternberg* u. a.); auch ist bemerkenswert, daß sich die tuberkulösen Veränderungen fast vorwiegend in dem bei Morbus Vaquez atrophisch gefundenen Follikeln oder perinodulär zu entwickeln pflegen (*Rendu, Gräberg*, zitiert nach *Lubarsch*).

Hierher gehört vielleicht auch die Feststellung von nicht ganz selten gefundener terminaler tuberkulöser Aussaat in Milz und Leber bei Leukämie und Lymphogranulomatose (*Mönckeberg*). Ebenso der Fall von *Hirschfeld*, bei dem eine jahrelang beobachtete Polycythämie in hypochrome Anämie mit myeloischem Blutbild umschlug, und die Sektion ausgedehnte terminal entstandene Miliartuberkulose, vorwiegend in Milz, Leber und Knochenmark ergab; sowie ein von *Friedemann* mitgeteilter Fall, bei dem das vorwiegend befallene reticulo-endotheliale System als in irgendeiner Weise für die tuberkulöse Infektion besonders disponiert angenommen wird, und zwar mutmaßlich durch eine vorausgegangene Malaria.

Die Bedingungen nun, unter denen es gerade in bestimmten Organen zur Ansiedelung der Tuberkulose kommt, sind noch nicht sicher in allen Einzelheiten geklärt. Für besondere Organdisposition für Tuberkulose, wie sie nach *Hayek* beinahe jede langdauernde Schädigung zur Folge haben kann, fand *Esser* in den von

ihm zusammengestellten Fällen keine Anhaltspunkte, da eine lokale Erkrankung oder ein allgemeiner Prozeß, der zu einer vorwiegenden Schädigung von Milz und Leber geführt haben könnte, nicht vorlagen. Eine solche Allgemeinerkrankung müssen wir aber im Hinblick auf die bei Polycythaemia vera sichergestellte Schädigung der Milz bzw. des hepatolienalen Systems in unseren Fällen als vorhanden betrachten, und könnten so im Sinne einer prädisponierenden Veränderung einzelner Organe — eine Erklärung für das Zustandekommen der tuberkulösen Infektion gerade in Milz und Leber finden.

Esser aber will an anderer Stelle einen aktivierenden Einfluß der Polycythämie auf die Milztuberkulose im Sinne einer Herabsetzung der Immunität kaum annehmen und macht den Einwand, daß sonst bei Fällen schwerer chronischer Erkrankung keine Tuberkulose der befallenen Organe gefunden wird, und eine Verschiebung der Immunitätslage für die Milz durch interkurrente Erkrankung viel öfter erwartet werden müßte. Wir müssen uns daher bei dem heutigen Stande unseres Wissens von den immunbiologischen und dispositionellen Vorgängen bei der Tuberkulose darauf beschränken, durch die Zusammenstellung unseres Falles mit ähnlich beschaffenen einen Beitrag zur Frage der Ausbreitungsweise atypischer Tuberkulosen zu geben, der zwar durch die relativ geringe Anzahl ähnlicher Beobachtungen nicht voll beweisend sein kann, aber als erster einen Einblick in die zeitlichen Zusammenhänge zu geben vermag.

Für die Überlassung des Materials und die liebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit spreche ich Herrn Dr. *Christeller* an dieser Stelle meinen besten Dank aus.

Literaturverzeichnis.

[1] *Askanazy, M.*, Knochenmark bei Polycythämie. Lubarsch-Henke **1**, 940 (1927). — [2] *Askanazy, M.*, Über lupöse Tuberkulose des Blutbildungsapparates und tuberkulöse Splenomegalie. Beitr. path. Anat. **69**, 563 (1921). — [3] *Bayer*, Über die primäre Tuberkulose der Milz. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **13**, 523 (1904). — [4] *Böttner*, Der jetzige Stand der Lehre von der Polyctyhaemia rubra vera. Fortschr. Med. **33**, 460 (1921). — [5] *Ciaccio*, Primäre tuberkulöse Splenomegalie. Z. Chir. **98**, 464 (1909). — [6] *Collet* et *Gallavardin*, Tuberculose massive et primitive de la rate. Arch. méd exper. et de l'Anat. path. **13**, Sér. 1, 191 (1901). — [7] *Cominotti*, Hyperglobulie und Splenomegalie. Wien. klin. Wschr. **13**, 881 (1900). — [8] *Dietl* und *Fritz*, Ein Fall von arterieller präcapillarer Sklerose (Polycythaemia hypertonica Gaisböck). Med. Klin. **17**, Nr 25, 749 (1921). — [9] *Douglas* and *Eisenbrey*, Tuberculosis of the spleen, septic, infarktion, polycythemia, splenektomy. Amer. J. med. Sci. **147**, 479 (1914). — [10] *Eppinger*, Die hepatolienalen Erkrankungen. Enzyklopädie der klinischen Med., spez. Teil. **9**, 24 u. 494 (1925). — [11] *Esser*, Über isolierte Milztuberkulose. Virchows Arch. **253**, 695 (1924). — [12] *Esser*, Beiträge zur Frage der atypischen Tuberkulosen. Beitr. Klin. Tbk. **63** u. **64**, 72 (1926). — [13] *Franke*, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß und den Unterschied der Wirkung zwischen Menschen- und Perlsuchttuberkulin auf das Blut und die blutbildenden Organe der Tiere. Beitr. Klin. Tbk. **11**, 351 (1908). — [14] *Friedemann*, Ein Fall von nekrotisierender Tuberkulose des reticulo-endothelialen Systems mit sekundärer Miliartuberkulose. Arch. Verdgskrkh. **37**, 166 (1926). — [15] *Gaisböck*, Die Polycythämie. Erg. inn. Med. **21**, 204 (1922). — [16] *v. Hayek*, Immunbiologie — Dispositions- und Konstitutionsforschung — Tuberkulose. Springer 1921. — [17] *Hegler*, Akute allgemeine Miliartuberkulose. Handbuch der Tuberkulose. S. 31. 1923. — [18] *Heitzmann*, Über das Vorkommen roter Blutkörperchen in den Miliartuberkeln der Milz. Virchows Arch. **227**, 174 (1920). — [19] *Hirschfeld, Hans*, Die Polycythämie. Enzyklopädie der klinischen Medizin, Spez. Teil, **11**, 2. Teil, 263. 1925. — [20] *Hirschfeld, Hans*, Die Splenomegalien. Spezielle Pathologie und

Therapie innerer Krankheiten (Kraus-Brugsch) **8**, 201. 1920. — [21] *Hirschfeld, Hans*, Die Erkrankungen der Milz. Enzyklopädie der klinischen Medizin, Spez. Teil **9**, 32. 1920. — [22] *Hirschfeld, Hans*, Polycythämie und Plethora. Slg Abh. Verdgskrkh. **4**, H. 2 (1913). — [23] *Hirschfeld, Hans*, Erythrämie und Erythrose. Berl. klin. Wschr. **44**, Nr 41 (1907). — [24] *Hirschfeld, Hans*, Zur Frage der Beziehungen zwischen Erythrämie und Leukämie. Fol. haemat. (Lpz.) **26**, 108 (1920/1921). — [25] *Jedwabnik*, 3 Fälle von Polycythaemia rubra. Inaug.-Diss. Berlin 1913. — [26] *Jokohata*, Über die mikroskopischen Krebsmetastasen der Milz. Z. Krebsforschg **25**, 32 (1927). — [27] *Kauffmann*, Polyglobulie. Milztuberkulose. Lehrbuch der spez. pathologischen Anatomie. S. 143 u. 182. 1922. — [28] *Lederer*, Über Geflügeltuberkulose des Menschen mit Polycythämie. Wien. Arch. inn. Med. **5**, 23 (1922/1923). — [29] *Lefas*, La tuberculose primitive de la rate. Contribution a l'étude de l'hyperglobulie. These Paris **1903**. — [30] *Loew* und *Popper*, Polycythämie. Wien. klin. Wschr. **21**, 357 (1908). — [31] *Lubarsch*, Milztuberkulose. Milz bei Erythrämie. Lubarsch-Henke **1**, 2. Teil, 574 u. 633. 1927. — [32] *Lubarsch*, Beiträge zur Pathologie der Tuberkulose. Virchows Arch. **213**, 417 (1913). — [33] *Luce*, Über Erythrocytose und ihre Pathogenese. Med. Klin. **5**, 122 (1909). — [34] *Lüdin*, Ein Beitrag zur Kenntnis der Symptomatologie und Therapie der primären Polycythämie Z. klin. Med. **84**, 460 (1917). — [35] *Matthes*, Differentialdiagnose der Polycythämie. Differentialdiagnose innerer Krankheiten. S. 612. Berlin 1922. — [36] *Mönckeberg*, Zur Komplikation myeloischer Leukämie mit Tuberkulose. Verh. path. Ges. **15**, 42 (1912). — [37] *Morawitz-Deneke*, Blut und Blutkrankheiten. Handbuch der inneren Medizin (Bergmann-Stähelin) **4**, 158 u. 230. 1926. — [38] *Mosse*, Die Polyglobulien. Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten (Kraus-Brugsch) **8**, 837. 1920. — [39] *Moutard, Martin* et *Lefas*, La tuberculose primitive de la rate. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1899**, 458. — [40] *Naegeli*, Blutkrankheiten. S. 235, 472, 522. Springer 1923. — [41] *Preiss*, Hyperglobulie und Milztumor. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **13**, 287 (1904). — [42] *Rendu-Widal*, Splénom. tuberc. primitive sans leucémie avec hyperglobulie. Soc. méd. Hôp. **1899** und Semaine méd. **19**, 198 (1899). — [43] *Rennen*, Über Sepsis tuberculosa gravissima bei einem Fall von Polycythämie. Beitr. Klin. Tbk. **53**, 197 (1922). — [44] *Rosengart*, Milztumor und Hyperglobulie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **11**, 497 (1903). — [45] *Rosenow*, Blutkrankheiten. S. 197. Springer 1925. — [46] *Scharold*, Ein Fall von substant. akuter Miliartuberkulose der Milz. Ärztl. Intelligenzbl. München **30**, 352 (1893). — [47] *Senator*, Polycythämie und Plethora. Berlin 1911. — [48] *Sotti*, Della tuberculosi primitiva della milza. Arch. Sci. med. **32** (1908); ref. Zbl. Path. **2**, 284 (1910). — [49] *Sternberg*, Blutkrankheiten. Lubarsch-Henke **1**, 1. Teil, 28. 1927. — [50] *Strehl*, Über Milztuberkulose. Arch. klin. Chir. **88**, 834 (1909). — [51] *Türk*, Wien. klin. Wschr. **17**, H. 6 u. 7, 155 (1904). — [52] *Türk*, Erythrämie. Vorles. üb. klin. Hämatol. **2**, 2. Teil, 974 (1912). — [53] *Ulitzka*, Milztuberkulose und Blutbild. Inaug.-Diss. Breslau 1925. — [54] *Vaquez*, Sur une forme speciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. Soc. biol. **1892** und C. r. Soc. Biol. **9**, 384 (1892). — [55] *Weintraud*, Polyglobulie und Milztumor. Z. klin. Med. **55**, 91 (1904). — [56] *Westenhoffeer*, Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Plethora vera. Dtsch. med. Wschr. **1907**, 1446. — [57] *Wiedwald*, Ein Beitrag zur „primären" Tuberkulose der Milz. Inaug.-Diss. Heidelberg 1910. — [58] *Winternitz*, Tuberculosis of the spleen. Arch. int. Med. **9**, 680 (1912). — [59] *Zadek*, Zur Pathogenese des Morbus Vaquez. Dtsch. med. Wschr. **52**, 1466 (1926). — [60] *Zadek*, Die Polycythämien. Erg. Med. **10**, H. 3/4 (1927).

Lebenslauf.

Ich, *Erna Sachs*, wurde am 26. 9. 1903, als Tochter des praktischen Arztes Dr. med. Michael Sachs und seiner Frau Emma, geb. Kallmann, in Berlin-Schöneberg geboren. Ich besuchte die staatliche Augustaschule in Berlin und legte dort im Februar 1923 die Reifeprüfung ab. April 1923 wurde ich an der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin in der medizinischen Fakultät immatrikuliert und studierte 10 Semester in Berlin. Im Mai 1925 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und beabsichtige, im Frühjahr 1928 mein medizinisches Staatsexamen zu machen.